Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité
(Direktor: Professor G. v. Bergmann)

Das enukleierte Froschauge als biologisches Testobjekt

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

Rutta Block

aus Berlin-Wilmersdorf

Tag der Promotion: 16. 3. 1933

Dr. Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29

258

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. Gocht

Referent: Professor Dr. S. G. Zondek
Korreferent: Professor Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In der vorliegenden Arbeit soll über Versuche berichtet werden, die mit enukleierten Froschaugen gemacht worden sind, und in denen die Wirkung einer Reihe von Pharmaca auf die Irismuskulatur geprüft wurde.

Zunächst sei über die von anderen Autoren mit den Froschaugen erzielten pharmakologischen Versuchsergebnisse, sowie die Ergebnisse methodischer Art berichtet.

Das Froschauge wurde als biologisches Testobjekt zum erstenmal im Jahre 1900 von *Wessely* [1] verwendet. Er beschreibt eine mit Nebennierenextrakt an der isolierten Frosch- und Säugetieriris erzielte Erweiterung, wählte aber die Säugetieriris als für seine Zwecke geeigneter aus.

Unabhängig von ihm benutzten *Meltzer* und *Auer* [2] das Froschauge in situ zum Adrenalinnachweis, indem sie Nebennierenextrakt subcutan und in den Lymphsack des Frosches spritzten und so eine Mydriasis erhielten. Sie wiesen darauf hin, daß Adrenalin auch am enukleierten Auge eine Mydriasis mache.

Diese letzte Eigenschaft wurde von *Ehrmann* [3] zu einer Methode des Adrenalinnachweises ausgebaut, wobei er sowohl adrenalinhaltige Lösungen als auch menschliches Serum verwandte. Er erreichte noch mit Verdünnungen bis zu 1×10^{-7} in einem Teil der Fälle eine deutliche Mydriasis.

Alle Untersuchungen, die seither überhaupt mit enukleierten Froschaugen vorgenommen worden sind, beruhen auf dieser *Ehrmann*schen Methode.

Wiesel und *Schur* [4] folgerten aus der Erweiterung, die sie mit Nephritikerserum (später auch mit Harn) erhielten, daß darin Adrenalin in vermehrter Menge enthalten sei und stützten diese Annahme durch die gleichzeitig positiv ausfallende Eisenchloridreaktion. Sie betonten, daß selbst noch 20fach verdünntes Serum eine deutliche Erweiterung mache. Später wiesen sie auch im Blute narkotisierter oder arbeitender Tiere eine mydriatische Substanz mit positiver Eisenchloridreaktion nach, die sie gleichfalls als Adrenalin ansahen.

Hinsichtlich des Adrenalingehaltes in Blut und Harn bei Nephritikern wurden sie von *Kaufmann* und *Mannaberg* [5], *Goldzieher* und *Molnar* [6], ferner *Eichler* [7] bestätigt; *Pal* [8] bestätigte die mydriatische Wirkung des Harnes, lehnte aber die des Serums ab. *Fraenkel* [9] dagegen, der den Uterus als Test verwendete, verneinte die Adrenalinnatur der im Serum wirksamen Substanz, desgleichen *Waterman* und *Boddaert* [10], die am Froschauge keine Mydriasis fanden.

Letztere zeigten, daß auch Brenzkatechin, Resorcin, Hydrochinon und Salicylsäure mydriatisch wirkten und führten die Ergebnisse von *Wiesel* und *Schur* auf

Brenzkatechin zurück, das sich nach ihrer Ansicht im Blute Nierenkranker in vermehrter Menge finden sollte.

Gleichzeitig kam auch *Ehrmann*[11] zu dem Ergebnis, daß außer Adrenalin auch Ammoniak, Cocain, Essigsäure mydriatisch wirkten, und daß durch Luftzutritt eine Dilatatorreizung ausgelöst werden könne, weshalb er empfahl, die Augen völlig mit Flüssigkeit zu bedecken.

Comessatti[12] betonte besonders die Dosierungsfrage. Er war der Ansicht, daß die Mengen von Brenzkatechin, die zu einer Erweiterung notwendig seien, selbst unter pathologischen Bedingungen nicht im menschlichen Blut vorkommen könnten. Er deutete die *Pal*schen Versuche dahin, daß der Kochsalzgehalt im Harn von entscheidendem Einfluß auf die Pupillenweite sei, was er an Kochsalzlösungen verschiedener Konzentrationen demonstrierte. Er zeigte, daß hypertonische Lösungen von Kochsalz Miosis, hypotonische Mydriasis hervorrufen, daß ferner bei höheren Konzentrationen (über 1%) die Pupille infolge von Linsentrübung ihr Aussehen verändere. Er benutzte als Kontrolle nicht nur das andere Auge desselben Tieres, und beschrieb an Hand einer Skala die Pupillenweite: „Spur", „deutlich", „ziemlich" usw. wie die bisherigen Untersucher, sondern maß den Breitendurchmesser der elliptischen Pupille in Millimetern. Er konnte die Resultate von *Wiesel* und *Schur* nicht bestätigen.

Schon *Ehrmann* belichtete die Augen nach der Enukleation, um sie künstlich zu verengern, arbeitete dagegen zum Spurennachweis im Dunkeln, aber erst *Kahn*[13] betonte, daß die Dunkelheit selbst eine Erweiterung mache und so Adrenalineffekt vortäuschen könne. Auch wies er darauf hin, daß die Weite in geringem Maße ständig spontan schwanke; er nannte diese Erscheinung „Pupillenspiel". Ferner beschrieb er die sog. „spontanen Erweiterungen", das sind ohne erkennbare Ursache eintretende maximale Erweiterungen. Deshalb empfahl er eine 30 Min. lange Vorperiode, während welcher alle Augen, die ihre Weite erheblich änderten, ausgeschieden werden sollten, oder aber es seien die Augen vor dem Versuch 12 Stunden lang in feuchter Kammer aufzubewahren, wodurch die Adrenalinempfindlichkeit nur wenig herabgesetzt werde, die Pupille aber maximal verengt würde. Er betonte die Unzuverlässigkeit des unbehandelten zweiten Auges als Kontrolle und empfahl, die Augen zu photographieren. In einer späteren Arbeit berichtete er darüber, daß die Froschaugen zum Adrenalinnachweis alle gleich geeignet seien, und daß es keine Unterschiede in der Empfindlichkeit zwischen Fröschen verschiedener Gegenden gäbe.

Gautier[14] maß beide Pupillendurchmesser mit einem Okularmikrometer, er ließ aber beide Augen im Dunkeln, auch berührte er die Cornea mit Nebennierenstückchen, um deren Adrenalingehalt zu prüfen; ferner verwandte er als Nährflüssigkeit in der Mehrzahl der Fälle Leitungswasser. Er entdeckte die mydriatische Wirkung alkalischer Lösungen und betonte die Wichtigkeit dieser Erscheinung für das Arbeiten mit Harn. Auch beschrieb er die für Adrenalin sensibilisierende Wirkung der Kälte.

Martha Diem[15] wies darauf hin, daß die Tendenz zur spontanen Miosis die Wirkung schwacher Adrenalindosen überdecken könnte. Sie maß beide Durchmesser der Pupille und erklärte die *Ehrmann*sche Methode als für den Nachweis von Adrenalin im Harn nicht sehr geeignet.

Loewit[16] verwandte Aqua destillata als Nährflüssigkeit, da in 0,75—0,9%iger Kochsalzlösung Tendenz zur stetig zunehmenden Miosis bestünde, er beschrieb weiter die mydriatische Wirkung von Äther und Chloroform.

Nach *Schrank*[17] wurde die Adrenalinwirkung durch $CaCl_2$ verzögert, nach *v. Frankl*[18] sogar durch sämtliche Erdalkalien. Beide arbeiteten nur mit Kontrollaugen und der oben angegebenen Skala.

Siegel[19] betonte die schon von *Gautier* beschriebene Kältewirkung auf das Auge, er führte die Ergebnisse von *Schrank* und *v. Frankl* auf die starken Salzkonzentrationen zurück, mit denen diese Untersucher gearbeitet hatten.

Kepinow [20] beschrieb die für Adrenalin sensibilisierende Wirkung der Hypophyse für das Froschauge, sowohl zeitlich als auch mengenmäßig, ferner sollte sich die Pupille nach stärkeren Hypophysingaben verengern.

Durch die Extrakte der Schilddrüse hingegen konnten *Kraus* und *Friedenthal* [21] keine Sensibilisierung erzielen, Basedowikerserum wirkte jedoch mydriatisch.

Eine Reihe von Forschern benutzte die *Ehrmann*sche Reaktion nur, um die Haltbarkeit oder auch den Adrenalingehalt von allen möglichen, Adrenalin oder Nebennierenextrakt enthaltenden, Lösungen zu prüfen, z. B. *Shiota* [22], *Rieder* [23].

Die Wirkung von Histamin auf das Froschauge studierte *Hadjimichalis* [24], der noch mit Dosen bis zu 1×10^{-7} eine Erweiterung bekam, die sehr schnell einsetzte und sehr schnell ihren Höhepunkt erreichte. Im Gegensatz dazu erhielt *Matsuda* [25] an der Katzen-, Hunde- und Kaninchenpupille in situ wechselnde Resultate und warnte vor der leicht die Reaktion überdeckenden Adrenalinausschüttung.

Auch die Erweiterung durch Cocain wird nicht von allen Autoren bestätigt. *Ehrmann* erhielt als erster, mit allerdings, wie er selbst betont, sehr großen Dosen eine Erweiterung, ohne Angabe der angewandten Menge. Im Gegensatz dazu stehen die Arbeiten von *Froehlich* und *Loewi* [26] sowie *Anickow* und *Sarubin* [27], die am lebenden Kaninchenauge eine Cocainsensibilisierung durch Ausschaltung zentraler Hemmungen, nicht aber als direkt an der Irismuskulatur angreifend, erklären und sie so der Ganglionexstirpation gleichsetzen.

Über die Gynergenvergiftung am Auge schrieben *Dominguez* und *Solomjan* [28]; sie lehnten eine Hemmung der Adrenalinwirkung durch Gynergen für das Auge ab.

Aus dieser kurzen Zusammenfassung ist ersichtlich, daß die Ergebnisse der einzelnen Arbeiten teilweise in großem Widerspruch zueinander stehen, sowohl bezüglich der Methodik als auch, was die Wirkung der einzelnen Pharmaca betrifft. Der Zweck dieser Arbeit ist es, einen Teil der Widersprüche aufzuklären und nachzuprüfen, welche Ergebnisse als feststehend zu betrachten sind, und wieweit das isolierte Froschauge als biologischer Test verwertet werden kann.

Die Versuche fanden in den Monaten September bis Juli statt. Zur Verwendung gelangten 200 Frösche. Im allgemeinen wurde bei Tageslicht gearbeitet. Langdauernde Versuche im Winter erfolgten unter einer Beleuchtung mit einer Tageslichtlampe von 40 Watt, wobei die Glühbirne etwa 50 cm von den Froschaugen entfernt war. Zur Verwendung gelangten Temporarien und Eskulenten, männliche und weibliche Exemplare verschiedener Größe. Das Rückenmark wurde mit einem Scherenschlage durchtrennt, nach Ausbohren mit einer Sonde wurde das Tier dekapitiert, beide Augen enukleiert mit kurz abgeschnittenem Opticus und in Blockschälchen gelegt, die 3 ccm 0,6%iger Kochsalzlösung enthielten. In den letzten 30 Versuchen wurde der Kopf sofort nach dem Abtrennen in ein größeres Gefäß mit Kochsalzlösung gelegt und unter der Flüssigkeit enukleiert, so daß keine Austrocknung stattfinden konnte. Nach den Vorschriften *Kahns* zur frühzeitigen Erkennung spontaner Erweiterungen wurde vor weiterer Verwendung stets mindestens 30 Min. abgewartet.

Das Auswaschen erfolgte in einem 20—25 ccm enthaltenden Glasgefäß, in welches die Augen mit einem kleinen Glaslöffel hinüber gehoben wurden, was etwa eine halbe Sekunde in Anspruch nahm.

Die Pupillengröße wurde in den ersten 70 Versuchen an 275 Augen durch Vergleichen mit einem Schema ermittelt: auf einer Papptafel waren Kreise aufgezeichnet, deren Durchmesser bei 0,1 mm begann und jedesmal um 0,3 mm zunahm, diese Kreise waren fortlaufend numeriert. Auf diese Weise wurde der Breitendurchmesser abgelesen. So bedeutet z. B. Pupillengröße Nr. 6: der Breitendurchmesser beträgt schätzungsweise 1,9 mm ($6 \times 0{,}3 = 1{,}8 + 0{,}1 = 1{,}9$). Später wurden sowohl der

Breiten- als auch der Längendurchmesser direkt mit einer Schublehre gemessen, ohne daß dabei der Flüssigkeitsspiegel berührt wurde. Hierbei beträgt der einmal durch die parallaktische Verschiebung, zweitens durch das jedesmalige verschiedene Halten des Instrumentes entstehende Meßfehler etwa $\pm$ 0,1 mm (25%). Deswegen wurde bei den exakten Messungen, die später zur kurvenmäßigen Auswertung der Erweiterung nötig waren, der Breitendurchmesser im Mikroskop mit einem Okularmikrometer bei einer 21fachen Vergrößerung abgelesen. Hierbei entsprach ein Teilstrich des Meßinstrumentes 0,06 mm. Eine Vergrößerung um 20 Mikrometerteile bedeutet also: $20 \times 0{,}06$ mm = 1,2 mm (Fehler $\pm$ 0,5%).

In den Versuchen, in denen mit der Schublehre gearbeitet wurde, ergab die vergleichsweise Ablesung mit der Tabelle, daß die Werte bis zu 2,5 mm Breitendurchmesser recht genau mit dem Meßschema festgestellt wurden, daß größere Werte mit dem Schema stets zu niedrig abgelesen wurden. So ist in den ersten Versuchen bei den starken Erweiterungen stets etwa 0,2 mm zu dem berechneten Wert zu addieren.

Die Belichtung nach der Erweiterung erfolgte mit einer Tageslichtlampe von 40 Watt. Erstreckten sich die Versuche über mehrere Tage, so wurden die Augen in einer feuchten Kammer aufbewahrt.

In der Dunkelheit erweiterte sich die Mehrzahl der Augen sehr erheblich, in 3 Fällen sogar maximal. Die Pupille wird kreisrund, und die Erweiterung läßt sich in einer halben bis einer Stunde wieder rückgängig machen. Das Aussehen des Auges wird nicht verändert.

Die *Empfindlichkeit der Froschaugen gegenüber Adrenalin* ist jahreszeitlich und individuell verschieden. Selbst beide Augen desselben Tieres reagieren häufig nicht gleichmäßig. Es wurden nur Ranae temp. und Ranae esculent. untersucht, die Landfrösche erwiesen sich häufig als empfindlicher als die Wasserfrösche. Am wenigsten empfindlich sind die Augen der Weibchen kurz vor dem Laichen. Die Unterschiede in der Empfindlichkeit zeigen sich hauptsächlich am zeitlichen Beginn der Adrenalinwirkung, dieser kann bei der gleichen Adrenalindosis bereits nach 10 Min. eintreten, während am gleichen Tag ein zweites Paar erst nach 45 Min. zu reagieren beginnt.

Mißt man nach dem Zusetzen des Adrenalins die Pupillenweite alle 1—2 Min., so ergibt sich eine Kurve, die für das gleiche Auge den ganzen Tag annähernd konstant bleibt und beliebig oft wiederholt werden kann, sofern an dem Auge nicht Untersuchungen vorgenommen werden, die die Empfindlichkeit desselben herabsetzen (z. B. Gynergenvergiftung s. unten). Es gelingt leicht, nach einem Versuch das Adrenalin auszuwaschen, die Pupillen verengern sich dann langsam im Laufe von 1 bis 2 Stunden, was, wie oben beschrieben, durch intensive Belichtung etwas beschleunigt werden kann. Die Adrenalinwirkung schädigt das Auge nur wenig, bei vorsichtiger Behandlung reagiert es auch noch nach 24 Stunden ähnlich wie am Vortage, auch wenn es schon des öfteren mit Adrenalin versetzt worden war; diese besondere Wirkung ist außer mit Adrenalin nur noch mit $CaCl_2$ zu erzielen, Erweiterungen durch andere Pharmaca (s. unten) wirken schädigend auf das Auge ein.

Im jetzt folgenden Protokoll bedeuten die Nummern die mit der Vergleichstabelle abgelesene Pupillengröße, die eingeklammerten Zahlen sind die mit der Schublehre direkt gemessenen Millimeter.

Versuch Nr. 78 am 1. 3. 32. Auge B.

Zeit	Nr.	Gemessene mm	Umgerechnete mm Breitendurchmesser
1 Uhr 28 Min.	6/7	(1,8/2,7)	2,0
1 „ 48 „	6/7	(1,8/2,8)	
1 „ 57 „	1/10 000 mg Adrenalin ad 3,0 = 1 : 30 000 000		
2 „ 5 „	6/7	(1,9/2,8)	
2 „ 12 „	6	(1,7/2,8)	1,9
2 „ 28 „	6	(1,7/2,8)	
2 „ 36 „	6	(1,7/2,8)	
2 „ 55 „	6	(1,7/2,8)	
3 „ 00 „	ausgewaschen		
4 „ 45 „	5	(1,4/2,1)	1,6
	1/1000 mg Adrenalin ad 3,0 = 1 : 3 000 000		
5 „ 00 „	5	(1,4/2,1)	
	dazu 1/1000 mg Adrenalin ad 3,0		
	Verdünnung jetzt 1 : 1 500 000		
5 „ 30 „	5/6	(1,4/2,0) abgerundete Winkel	
5 „ 35 „	6	(1,6/2,2)	1,9
5 „ 37 „	6	(1,5/2,4)	
5 „ 39 „	6	(1,7/2,4)	
5 „ 41 „	6/7	(1,8/2,3)	2,0
5 „ 47 „	6/7	(1,6/2,2)	
5 „ 49 „	6/7	(1,7/2,4)	
5 „ 51 „	7	(2,1/3,0)	2,2
5 „ 53 „	7	(1,9/3,0)	
5 „ 55 „	7	(2,0/2,8)	
5 „ 57 „	7/8	(2,1/2,7)	2,3
5 „ 59 „	7/8	(2,1/2,7)	
	ausgewaschen		
6 „ 53 „	6/7	(1,6/3,0)	2,0
	1/100 mg Adrenalin ad 3,0 = 1 : 300 000		
7 „ 13 „	6/7	(1,6/2,8)	
7 „ 20 „	6/7	(1,6/2,8)	
7 „ 34 „	7	(2,0/2,6)	2,2
7 „ 41 „	7	(2,0/2,6)	
7 „ 42 „	8	(2,2/2,7)	2,5
7 „ 46 „	9	(2,5/2,8)	2,8
7 „ 48 „	8	(2,2/3,2)	2,5
7 „ 50 „	8	(2,2/3,2)	
7 „ 53 „	ausgewaschen, feuchte Kammer		

Am 2. 3. Auge B. Fortsetzung des Versuches.

Zeit	Nr.	Abgelesene mm	Umgerechnete mm
	Auge äußerlich gut erhalten, in 0,6%ige NaCl		
2 Uhr 45 Min.	4/5	(1,1/2,1)	1,4
3 „ 15 „	4/5	(1,1/2,1)	
3 „ 27 „	1/1000 mg Adrenalin ad 3,0 = 1 : 3 000 000		
3 „ 40 „	4/5	(1,0/2,0)	
3 „ 55 „	4/5	(1,3/2,2)	1,5
4 „ 30 „	ausgewaschen		
4 „ 40 „	7	(1,9/2,8)	2,2
4 „ 42 „	1/100 mg Adrenalin ad 3,0 = 1 : 300 000		
5 „ 7 „	7	(2,0/2,5)	
6 „ 00 „	11	(3,0/3,3)	3,4
6 „ 30 „	11	(3,1/3,3)	
	Auge intensiv belichtet		
6 „ 45 „	11	(3,1/3,2)	

Aus dem obigen Protokoll ist folgendes zu ersehen: Die Empfindlichkeitsgrenze des Auges liegt etwa bei $1:3\times 10^6$ (2. Versuchstag). Auf die Dosis $1:3\times 10^7$ spricht das Auge nicht mehr an (1. Versuchstag). Am ersten Tage setzt die Wirkung bei der Dosis $1:1{,}5\times 10^6$ nach 35 Min. ein, der Höhepunkt wird nach 51 Min. erreicht; bei der Dosis $1:3\times 10^5$ nach etwa 40 Min., der Höhepunkt nach 51 Min. Am zweiten Versuchstage beginnt die Erweiterung nach 27 Min., der Höhepunkt wird erst nach dem Auswaschen erreicht und liegt bei schätzungsweise 60 Min. Die angewandte Dosis 1:3 000 000 war in diesem Falle die kleinste wirksame Dosis, dies erklärt hinreichend die zeitlich so verzögerte Wirkung, die wohl sicher nicht durch den Aufenthalt in der feuchten Kammer bedingt war, da man die gleiche Erscheinung auch bei frischen Augen zu beobachten pflegt. Die Zunahme des Breitendurchmessers betrug ziemlich gleichmäßig 0,7—0,9 mm (durchschnittlich 0,8 mm), auch die Zeiten waren annähernd die gleichen — eine Ausnahme bildet die Schwellendosis —, würde man diesen Versuch kurvenmäßig zeichnen, so wäre das Ergebnis drei beinahe gleichartige Kurven, und diese sind auch die für Adrenalin typischen. Es soll aber hier nicht näher darauf eingegangen werden, da die Untersuchungen darüber noch nicht abgeschlossen sind. Aus dem Protokoll kann man also entnehmen, daß Adrenalin beliebig oft auf das Auge einwirken kann, ohne es zu schädigen, daß das Auge ferner auch noch nach 24 Stunden seine Empfindlichkeit nicht eingebüßt hat. Nun noch ein Wort zu den Meßwerten: Die in der letzten Kolonne stehenden Zahlen sind umgerechnet aus den mit dem Vergleichsschema abgelesenen Werten. Sie liegen anfangs alle 0,2—0,3 mm zu hoch. Dies ist daraus zu erklären, daß ja nicht nur der Breitendurchmesser verglichen wird mit den Kreisen, sondern die ganze Pupille, weswegen auf dem Vergleichswege eine zu große Nummer gewählt wird. Bei den Werten über 10 (3,1 mm) wird, wie schon eingangs ausgeführt, stets um 0,2 mm zu niedrig geschätzt, da dann die kleinen Unterschiede zwischen den einzelnen Bildern nicht mehr so genau wahrgenommen werden.

Auch bei großen Adrenalindosen setzt die Wirkung selten vor 10 Min. ein, erreicht dann ziemlich rasch nach 10—30 Min. ihren Höhepunkt, verharrt dann längere Zeit auf demselben, worauf die Pupille langsam wieder enger wird. Zuerst beginnt der Breitendurchmesser zuzunehmen, der Längendurchmesser folgt langsam nach, es zeigt sich, daß der Breitendurchmesser schneller wächst, so daß die vorher spaltförmige Pupille schließlich nahezu kreisförmig wird. Gelegentlich erweitert sich auch bei Adrenalin nur die eine Hälfte der Pupille, während die andere Seite erst viel später nachkommt. Diese Erscheinung tritt jedoch im allgemeinen nur bei anders bedingten Erweiterungen auf (s. später), wurde aber auch bei Adrenalin an sonst sehr empfindlichen und in jeder Hinsicht normal reagierenden Augen 5mal beobachtet. Die Grenzwerte der

Adrenalindosen betragen im allgemeinen $1:3 \times 10^6$, ein sog. Spurennachweis mit nur geringer Pupillenerweiterung war nicht möglich. Verdünnungen von $1:3 \times 10^5$ an unterscheiden sich nur in der Schnelligkeit, in der der Höhepunkt erreicht wird, die Pupille wird immer fast kreisrund, der Beginn der Erweiterung erfolgt für alle Dosen ziemlich gleichmäßig nach 10—15 Min., was weniger von der Dosis als von der individuellen Empfindlichkeit abhängig ist.

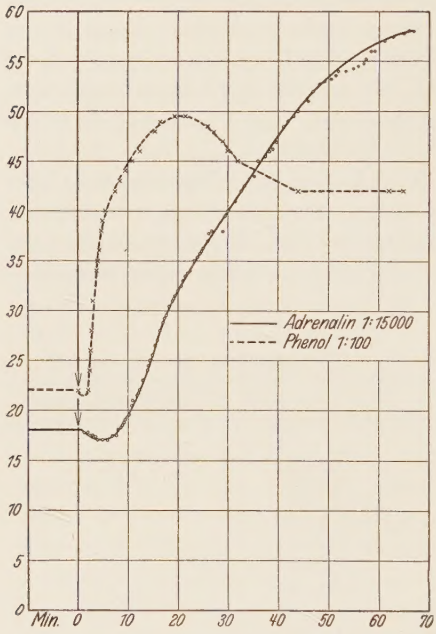
Eine stark mydriatisch wirkende Substanz ist das *Phenol*. Die Erweiterung unterscheidet sich in ihrem Typus durchaus von der Adrenalinerweiterung. Sie setzt früher ein, schon nach 2—3 Min., steigt steiler an, ist aber weniger hochgradig (s. Kurve). Die Grenzkonzentration liegt für die meisten Augen bei 1 : 5000, die Pupille wird zwar nach dem Auswaschen wieder eng, aber das Auge wird so weit geschädigt, daß sich der Versuch nicht wiederholen läßt (s. Protokoll).

Chloroform machte schon als Gas eine deutliche Erweiterung, aber diese ist nur wenig reversibel, das Auge wird geschädigt. Die Pupille wird verzerrt, es bilden sich Einziehungen, es erweitert sich nur die eine Seite. Der Höhepunkt der Erweiterung ist schon nach auffallend kurzer Zeit erreicht.

Versuch Nr. 18 am 3. 3. 32. Auge B.

Zeit	Nr.	Abgelesene mm	Berechnete mm
12 Uhr 30 Min.	5	(1,3/2,3)	1,6
12 „ 45 „	5/6	(1,5/2,3)	1,7
1 „ 25 „	5/6	(1,4/2,3)	
	0,6 mg Phenol ad 3,0 = 1 : 5000		
1 „ 31 „	6/7	(1,7/2,5)	2,0
1 „ 33 „	6/7	(1,9/2,5)	
1 „ 35 „	6/7	(1,9/2,5)	
1 „ 42 „	8	(2,0/2,5)	2,5
1 „ 50 „	8	(2,0/2,6)	
2 „ 10 „	8	(2,0/2,7)	
2 „ 15 „	ausgewaschen		
2 „ 35 „	6	(1,4/2,2)	1,9
3 „ 10 „	4/5	(1,3/2,0)	1,4
	0,6 mg Phenol ad 3,0 = 1 : 5000		
3 „ 12 „	4/5	(1,3/2,0)	
3 „ 22 „	5	(1,4/2,0)	1,6
3 „ 26 „	6	(1,5/2,0)	1,9
3 „ 32 „	6	(1,5/2,0)	
3 „ 40 „	6	(1,4/2,1)	ausgewaschen,
	Dunkelheit		feuchte Kammer
	Am Nachmittag des gleichen Tages:		
7 Uhr 10 Min.	9	(2,5/3,1)	2,8 belichtet
7 „ 40 „	7	(1,9/2,5)	2,2
7 „ 46 „	4 Tropfen Chloroform		
7 „ 51 „	7	(1,9/2,5)	
7 „ 53 „	8/9	(2,3/2,8)	2,9
	Pupille verzerrt		

Aus diesem Protokoll ist folgendes zu entnehmen: Bei Einwirkung einer Phenollösung 1: 5000 beginnt das Auge bereits nach 5 Min. eine deutliche Pupillenerweiterung aufzuweisen, der Höhepunkt (0,6 mm Zunahme) wird schon nach 17 Min. erreicht. Nach dem Auswaschen verengert sich zwar die Pupille wieder auf ihren ursprünglichen Stand, aber nun wirkt die gleiche Phenoldosis nicht mehr erweiternd — die geringe Schwankung um 0,2 mm liegt im Bereich der Spontanschwankungen —, 4 Stunden später wirkt das Chloroform in 8 Min. um 0,4 mm erweiternd, aber das Auge wird erheblich geschädigt.



Kurve 1.

Mit reinem *Histamin* (Imido-Roche) ließ sich in keinem Falle eine Erweiterung erzielen. Die stärkste Dosis, die verwendet wurde, war 1: 1000.

Atropin wirkte an 16 Augen nicht erweiternd. Die größte angewandte Dosis betrug 1: 3000.

Cocain in Dosen von 1: 600 wirkte bei 8 Augen in keinem Falle mydriatisch.

An 4 Augen ließ sich zeigen, daß Luftzutritt eine Erweiterung machte. Solche Augen sind für die später zu beschreibenden Versuche mit Blut ungeeignet.

Gegen *Berührung der Cornea* waren eine große Anzahl der Augen sehr empfindlich, es ist dies daher tunlichst zu vermeiden.

An einer Reihe von 54 Augen wurde die *Einwirkung verschiedener Salzlösungen auf die Pupille* beobachtet. Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Hypotonische Kochsalzlösungen machten eine deutliche Erweiterung, die aber nur etwa 0,5 mm betrug und ganz langsam im Laufe einer Stunde anstieg. Das gleiche galt für Aqua destillata und 0,5%ige Kaliumchloridlösung.

In *hypertonischen Kochsalzlösungen*, also in Lösungen, deren Salzgehalt von 0,7—10% betrug, wurde die Pupille mehr oder weniger schnell eng. Die Iris erhielt schon bei Beginn der Verengerung einen grünlichen Schimmer und die Linse trübte sich. Diese äußeren Erscheinungen waren nicht rückgängig zu machen, wohingegen die Verengerung selbst reversibel

war. Dasselbe gilt für die Wirkungen des Kaliumchlorids, Calciumchlorids und sämtliche hypertonischen Lösungen.

In *isotonischer, 0,58%iger, Kochsalzlösung* wurden die meisten — aber nicht alle — Pupillen langsam enger, auch wenn dafür gesorgt wurde, daß sich die Konzentration nicht änderte (etwa durch Verdunsten). Dadurch wurde die Adrenalinempfindlichkeit nur insofern beeinträchtigt, als sich der Eintritt der Wirkung um 5—10 Min. hinauszögerte.

$CaCl_2$ in isotonischer, 0,85%iger, Lösung machte in den meisten Fällen (von 15 Augen 12) eine deutliche Erweiterung, wobei der Breitendurchmesser der Pupille meist um etwa 0,5 mm zunahm. Diese Erweiterung erwies sich als reversibel, war öfter zu reproduzieren und verlief in etwa 40—60 Min. Sie war vom Typ der Veränderung, wie sie mit hypotonischen Lösungen erzielt wurde.

In *KCl* in isotonischer, 0,77%iger, Lösung findet die gleiche langsame Verengerung wie in NaCl statt. Ebenso verhält sich $MgCl_2$ in 0,7%iger Lösung.

Eine Ausnahme zu den eben beschriebenen für Konzentrationen ganz allgemein geltenden Regeln bildet das *Barium*. $BaCl_2$ wirkte von 0,7%igen Lösungen an deutlich miotisch, aber weder verfärbte sich die Iris, noch trübte sich die Linse. In isotonischer, 1,6%iger, Lösung trat die Verengerung bereits nach wenigen Minuten ein.

Versuch Nr. 89 am 18. 3. 32. Auge A.

Zeit	Nr.	Gemessene mm	Berechnete mm
4 Uhr 55 Min.	5	(1,4/2,3)	1,6
5 „ 35 „	6	(1,5/2,5)	1,9
5 „ 45 „		0,85% $CaCl_2$	
6 „ 30 „	8	(2,0/3,1)	2,5
		0,6% NaCl	
7 „ 30 „	5/6	(1,4/2,3)	1,7
7 „ 40 „		0,77% KCl	
8 „ 30 „	4/5	(1,1/2,3)	1,4
		0,6% NaCl	
9 „ 00 „	5	(1,4/2,2)	1,6

Aus dem obigen Protokoll ist folgendes zu entnehmen: In 0,85%iger isotonischer $CaCl_2$-Lösung fand im Laufe von 45 Min. eine Erweiterung der Pupille um 0,5 mm statt. In Kochsalzlösung verengerte sich die Pupille dann wieder und hatte nach einer Stunde ihren Ausgangswert erreicht. Die Verengerung schritt in KCl in 50 Min. weiter vorwärts, dann wurde die Pupille wieder in NaCl gebracht, worauf sie sich wieder auf ihren Ausgangswert einstellte. Diese Erscheinung, daß die Pupille nach der langsamen Verengerung in wenigen Minuten den Stand vom Versuchsbeginn wieder erreicht, wurde bei fast allen Augen beobachtet.

Gynergen macht in Dosen von 1 : 24 000 keine Veränderung am Auge, vorausgesetzt, daß die Lösung nicht länger als 45 Min. einwirkt. Bei größeren Dosen oder bei längerer Einwirkung wird die Iris dunkel, das Auge scheint abzusterben. Bei der obigen Dosis tritt in der Hälfte der Fälle eine deutliche Hemmung für kleinere Adrenalinmengen (1 : 100 000) ein, der Beginn der Erweiterung wird bis auf das 3- und 4fache der üblichen Zeit hinausgeschoben, es gelingt aber nicht, die Adrenalinwirkung gänzlich aufzuheben.

Der Extrakt des *Hypophysenhinterlappens* (zur Verwendung gelangten Hypophysin, Pituitrin und Pituglandol, wovon sich aber nur die beiden letzten bewährten) verändert in kleinen Dosen und bei kurzdauernder Einwirkung das Auge nicht. Geht die Dosis über 0,2 ccm ad 3,0 hinaus, oder läßt man kleinere Dosen länger als 30 Min. einwirken, so wird die Iris dunkel, die Pupillenweite wird aber nicht beeinflußt und die Adrenalinempfindlichkeit nicht beeinträchtigt. In etwa der Hälfte der Fälle gelingt es, durch eine Hypophysenvorbehandlung die Empfindlichkeit des Auges für Adrenalin insofern zu steigern, als sich der Eintritt der Wirkung auf die Hälfte der sonst üblichen Zeit verkürzt. Die absolute Höhe der wirksamen Adrenalindosis kann dagegen nicht beeinflußt werden. Diese Sensibilisierung konnte nur für Adrenalin, dagegen nicht für Phenol und Chloroform nachgewiesen werden, da letztere einerseits bereits schon nach wenigen Minuten ihre erweiternde Wirkung zeigen, eine zeitliche Sensibilisierung also sowieso nicht in Frage kommt, andererseits wegen Schädigung des Auges nicht zweimal an dem gleichen Auge angewandt werden können. Es ist aber unmöglich, wegen der individuellen Verschiedenheiten ein unbehandeltes Auge mit einem vergifteten zu vergleichen.

Mit *Thyroxin* ist es weder möglich, die Pupille zu erweitern, noch das Auge für Adrenalin zu sensibilisieren.

150 Versuche beschäftigten sich mit der *Wirkung des Blutes* auf das Auge. Es wurde menschliches Vollblut ohne Citratzusatz genommen. Der Gerinnungsprozeß übte keine Wirkung auf die Pupille aus. Weder arterielles noch venöses Blut von Gesunden machte irgendeine Erweiterung, der auch in den Salzlösungen beobachtete langsame Verengerungsprozeß wurde in gleicher Weise bei den meisten mit Blut behandelten Augen gefunden. Im übrigen ist das menschliche Blut ja auch für das Froschauge hypertonisch. Dem Blute zugesetztes Adrenalin wirkte genau wie in Kochsalzlösungen.

An 5 Augen wurden in der ersten halben Stunde spontane Erweiterungen gefunden, ohne daß die Ursache fetszustellen war.

Die mitgeteilten Untersuchungen hatten zunächst die Aufgabe, die methodischen Widersprüche der früheren Untersucher soweit als möglich aufzuklären, um auf diese Weise die Grundlage für exakte biologische Untersuchungen zu schaffen.

Übereinstimmend mit *Kahn* [13] wurde gefunden, daß die Dunkelheit selbst eine Mydriasis macht, weshalb im Gegensatz zu *Ehrmann* [3] bewußt auf den sog. Spurennachweis verzichtet und stets entweder bei Tageslicht oder bei einer gleichmäßigen Lichtquelle gearbeitet wurde.

Trotzdem die spontanen Erweiterungen, die sich weder durch Luftzutritt (diese sind reproduzierbar) noch durch Berührung erklären ließen, nur 1% betragen, empfiehlt es sich doch, die von *Kahn* vorgeschlagene 30 Min. dauernde Vorperiode einzuhalten, um solche Augen auszuschließen.

Die von vielen Untersuchern geübte einfache *Kontrolle* mit dem unbehandelten zweiten Auge des gleichen Tieres hat sich als unzureichend erwiesen. Einmal verengert sich die zweite unbehandelte Pupille langsam von selbst, wodurch also das behandelte Auge in jedem Falle weiter erscheinen muß, ferner erlaubt der einfache Vergleich keine Aussage über die Ausgiebigkeit der Erweiterung. Auch die vergleichsweise Größenschätzung mit der gezeichneten Tabelle erwies sich als unzureichend. Am besten bewährte sich die genauere Messung mit dem Okularmikrometer, welches Ablesungen beliebig oft gestattet. Am exaktesten wäre natürlich eine kinematographische Festlegung des Vorganges mit Bildern, die etwa alle halbe Minute aufzunehmen wären, da damit beide Durchmesser, bzw. der Flächeninhalt der elliptischen Pupille gemessen werden könnte. Für meine Zwecke war aber die Mikrometermessung, wobei der Fehler $\pm$ 0,5% beträgt, völlig ausreichend. Kommt es nicht so genau auf den Kurventyp der Erweiterung an, sondern handelt es sich nur um die Frage, ob überhaupt eine mydriatische Substanz in der zu untersuchenden Flüssigkeit enthalten ist, so ist die Messung mit der Schublehre als schnell und einfach zu empfehlen. Sie liefert bei einiger Übung für viele Fälle hinreichend genaue Resultate.

Als Stammlösung sind Leitungswasser *(Gautier* [14]*)* sowie Aqua destillata *(Loewit* [16]*)* ungeeignet, da hypotonische Lösungen selbst erweiternd wirken. Daher empfiehlt sich die Benutzung von 0,6%iger Kochsalzlösung. Die in dieser Lösung eintretende Miosis wird in jedem Falle von mydriatisch wirkenden Substanzen überwunden, je enger die Pupille ist, desto länger dauert die Latenz bis zum Eintritt der Erweiterung (gilt nur für schwache Konzentrationen), die Empfindlichkeit gegenüber kleinsten wirksamen Dosen des mydriatischen Stoffes wird aber keinesfalls herabgesetzt.

Die von *Schrank* [17] und *v. Frankl* [18] gefundene verengernde Wirkung sämtlicher *Erdalkalien* scheint auch mir ebenso wie *Siegel* [19] durch die zu hohen Konzentrationen der betreffenden Lösungen bedingt zu sein. Ich arbeitete mit isotonischen Lösungen und stellte dabei höchstens die auch beim Kochsalz beschriebene ganz langsame sich über Stunden erstreckende spontane Miosis fest, die schon durch einfaches Auswaschen in wenigen Minuten zu beseitigen ist. Dabei stellt sich die Pupille wieder

auf ihren Ausgangswert, d. i. eine mittlere Weite von durchschnittlich 1,3 mm Breitendurchmesser ein. Hierher gehört auch die Verengerung der Pupille durch größere Mengen von Hypophysenhinterlappenextrakt *(Kepinow* [20]*)*.

Daß der Aufenthalt in feuchter Kammer die Adrenalinempfindlichkeit nicht beeinträchtigt *(Kahn* [13]*)*, konnte bestätigt werden.

Die von *Kepinow* [20] gefundene Sensibilisierung durch Hypophysenhinterlappenextrakte konnte nur für die zeitliche Auswirkung bestätigt werden; der Schwellenwert wurde nicht herabgesetzt. Anfangs wurden alle mit Adrenalin zu untersuchenden Augen mit Hypophyse sensibilisiert. Da es sich aber in meinen späteren Untersuchungen um relativ große Adrenalindosen handelte, konnte auf diese Sensibilisierung verzichtet werden, da damit doch nur eine Verkürzung der Latenz erreicht worden wäre. Zu Differenzierungszwecken gegenüber den anderen Mydriatica ist die Hypophyse nicht geeignet, da die Sensibilisierung nur in 50% der Fälle eintritt.

Die Beobachtung, daß Phenole und Kresole stark mydriatisch wirkende Substanzen sind, ist insofern bedeutungsvoll, als eine Reihe von chemischen Präparaten durch Carbolsäurezusatz oder Kresol haltbar gemacht werden. Auf diese Weise sind auch die Ergebnisse von *Hadjimichalis* [24] zu erklären, welcher mit der Histaminlösung der I. G. Farbenindustrie arbeitete. Diese Lösung enthält einen Zusatz von $1\,^0/_{00}$ Metakresol, also eine Verdünnung von 1: 1000.

Die Blutuntersuchungen wurden mit Vollblut vorgenommen. Da das Adrenalin zum nicht unerheblichen Teil an die Erythrocyten adsorbiert wird (siehe auch *Stuber*, *Rußmann* und *Proebsting* [29]), dieser Anteil des Adrenalins also bei Verwendung von Serum oder Plasma verloren gehen würde, kamen nur Vollblut oder Citratblut in Frage. Ich vermied letzteres, weil möglicherweise der Citratzusatz zu einer unerwünschten von sich aus wirksamen Verschiebung der p_H führen könnte. Der Gerinnungsprozeß an sich beeinflußte die Pupillenweite nicht, Luftzutritt wirkte nur bei einzelnen Augen pupillenerweiternd. Diese luftempfindlichen Augen waren schon in der Vorperiode ausgeschieden worden.

Mit dieser vervollkommneten Methodik wurde nun der Frage nachgegangen, inwieweit das Froschauge als biologisches Testobjekt zu verwenden ist. In erster Linie scheint es für den Hormonnachweis im menschlichen Blut geeignet. In meinen eigenen Versuchen und in den gemeinsamen mit *Brandt* und *Katz* [31] (s. d.) handelte es sich um den Nachweis des Adrenalins.

Um die einzelnen Mydriatica voneinander zu unterscheiden, wurde die Erweiterung kurvenmäßig festgelegt, d. h. man mißt den Breitendurchmesser mit dem Okularmikrometer etwa alle halbe Minute, bis der Durchmesser nicht mehr zunimmt und wertet die Messungsergebnisse dann kurvenmäßig aus. Auf Grund

meiner Untersuchungen mit dieser Methode glaube ich sagen zu können, daß das Froschauge allein als spezifischer Test auf Adrenalin nicht verwendbar ist. Eine einigermaßen sichere Differenzierung ist nur bei kleinen Dosen möglich, die mit großen Dosen von Adrenalin, Phenol, Brenzkatechin und Resorcin gewonnenen Kurven sind sich zu ähnlich, als daß man sie voneinander trennen könnte.

Es gilt also für das Froschauge bezüglich seiner Verwendbarkeit als biologisches Testobjekt das gleiche wie für die meisten anderen Teste, daß es *allein* keinen 100%igen Adrenalinnachweis gestattet. Es ganz zu verwerfen, wie dies *Trendelenburg* [30] tut, scheint bei sorgfältiger Beobachtung aller obenbeschriebenen Vorsichtsmaßregeln nicht notwendig, es ist zur Zeit das einzige Testobjekt für Adrenalin, das keinen großen Apparat erfordert und mit ganz geringen Hilfsmitteln jederzeit herstellbar ist.

Es kommt jedoch nur für Zustände eines vermehrten Adrenalingehaltes im Blut in Frage, da seine Ansprechbarkeit für Adrenalin eine relativ geringe ist. Bei den klinischen Zuständen, bei denen *Brandt* und *Katz* der Adrenalinnachweis gelang, handelte es sich um Dosen, die regelmäßig stark mydriatisch wirkten, also weit über der Ansprechbarkeitsgrenze lagen.

Im Laufe der Untersuchungen, die mit Blut vorgenommen wurden, hatte ich unter anderem auch Gelegenheit, das menschliche Blut in denjenigen Zuständen zu prüfen, bei denen von anderer Seite mydriatisch wirkende Substanzen nachgewiesen waren. Ich konnte kein einziges Mal im Nephritikerblut oder im Blute thyreotoxischer Menschen mydriatisch wirkende Stoffe finden. Auf jeden Fall müßten die mutmaßlichen Adrenalinmengen im Blute jener Kranken weit geringere sein, als das Froschauge nachzuweisen gestattet. In solchen Fällen ist die gleichzeitige Benutzung mehrerer und empfindlicherer Teste erforderlich. Was die Ergebnisse von *Kraus* und *Friedenthal* [21] betreffen, so wäre daran zu denken, daß sich die Versuchspersonen möglicherweise nicht im Ruhezustand befunden haben. Wie *Brandt* und *Katz* [31] zeigen konnten, genügt bei thyreotischen Patienten mitunter ein leichter Reiz, der zu einer Erregung führt, um einen Blutdruckanstieg zu erzielen, und um Adrenalin oder eine Adrenalin ähnliche Substanz im Blute nachweisbar werden zu lassen, die im Ruhezustand nicht erfaßt werden konnte.

Zusammenfassung.

Es wurde im wesentlichen die Methodik, Adrenalin mit Hilfe des enukleierten Froschauges nachzuweisen, ausgebaut. Zu den bisherigen Ergebnissen pharmakologischer Prüfung und methodischer Art wird kritisch Stellung genommen.

Die Erweiterung der Froschaugenpupille an sich ist nicht für Adrenalin spezifisch, da auch Phenol, Chloroform, hypotonische Lösungen, Reizung durch Luft und durch Berührung mydriatisch wirken.

Die Art und die Stärke der Pupillenerweiterung, die Dauer bis zu ihrem Eintritt, besonders aber der Verlauf der sich bei graphischer Darstellung einer Pupillenerweiterung ergebenden Kurvenform scheinen für Adrenalin typisch zu sein, was zur Zeit noch genauer untersucht wird.

Das Froschauge ist als überaus einfaches und hinreichend zuverlässiges biologisches Testobjekt auch allein ohne Verbindung mit anderen Testen zum Adrenalinnachweis im menschlichen Blut für alle diejenigen Fälle geeignet, in denen tatsächlich größere Mengen von Adrenalin oder einer gleichartig wirkenden Substanz vorhanden sind.

Literaturverzeichnis.

[1] *Wessely:* Dtsch. med. Wschr. **1909**, Nr 35, 1018. — [2] *Meltzer* u. *Auer:* Zbl. Physiol. **1904**, Nr 18, 317. — Dtsch. med. Wschr. **1909**, Nr 13, 575. — [3] *Ehrmann:* Arch. f. exper. Path. **53**, 96 (1905). — [4] *Wiesel* u. *Schur:* Wien. klin. Wschr. **1907**, Nr 23, 699; **1907**, Nr 40, 1202. — [5] *Kaufmann* u. *Mannaberg:* Wien. klin. Wschr. **1907**, Nr 23, 714. — [6] *Goldzieher* u. *Molnar:* Wien. klin. Wschr. **1908**, Nr 7, 215. — [7] *Eichler:* Berl. klin. Wschr. **1907**, Nr 46, 1472. — [8] *Pal:* Dtsch. med. Wschr. **1907**, Nr 42, 1735. — [9] *Fraenkel:* Arch. f. exper. Path. **60**, 395 (1909). — [10] *Waterman* u. *Boddaert:* Dtsch. med. Wschr. **1908**, Nr 25. — [11] *Ehrmann:* Dtsch. med. Wschr. **1908**, Nr 18, 783; **1909**, Nr 15, 674; Pflügers Arch. **128**, 402 (1909). — [13] *Comessatti:* Arch. f. exper. Path. **60**, 233 u. 242 (1909). — [13] *Kahn:* Pflügers Arch. **128**, 519 (1909); **144**, 251 u. 396 (1912). — [14] *Gautier:* C. r. Soc. Biol. Paris **1909**, No 67, 427 u. 490, 534, 718. — [15] *Diem, Martha:* Dtsch. Arch. klin. Med. **94**, 174 (1908). — [16] *Loewit:* Arch. f. exper. Path. **60**, 420 (1909). — [17] *Schrank:* Z. klin. Med. **67**, 230 (1909). — [18] *Frankl, v.:* Pflügers Arch. **130**, 346 (1909). — [19] *Siegel:* Pflügers Arch. **138**, 617 (1911). — [20] *Kepinow:* Arch. f. exper. Path. **67**, 247 (1912). — [21] *Kraus* u. *Friedenthal:* Berl. klin. Wschr. **38**, 1709 (1908). — [22] *Shiota:* Pflügers Arch. **128**, 431 (1909). — [23] *Rieder:* Arch. f. exper. Path. **60**, 408 (1909). — [24] *Hadjimichalis:* Arch. f. exper. Path. **160**, H. 1 (1931). — [25] *Matsuda:* Arch. f. exper. Path. **142**, 70 (1929). — [26] *Froehlich* u. *Loewi:* Arch f. exper. Path. **62**, 395 (1910). — [27] *Anitschkow* u. *Sarubin:* Arch. f. exper. Path. **131**, 376 (1928). — [28] *Dominguez* u. *Solomjan:* Zit. nach *Trendelenburg:* Die Hormone, S. 240. Berlin: Julius Springer 1929. — [29] *Stuber, Rußmann* u. *Proebsting:* Z. exper. Med. **1928**, Nr 32. — [30] *Trendelenburg: Heffters* Handbuch der Pharmakologie, Abt. 2, 2. Hälfte, S. 1130—1924. — [31] *Brandt* u. *Katz:* Z. klin. Med. Im Druck.

Lebenslauf.

Ich, Rutta Block, wurde am 20. März 1907 in Berlin-Wilmersdorf als Tochter des Ingenieurs Hermann Block geboren. Mein Reifezeugnis erwarb ich im April 1926 in der Oberrealschule zu Cottbus, studierte dann ein Semester in Lausanne, sowie 3 Semester in Leipzig, um dort im März 1928 nach 4 Semestern meine medizinische Vorprüfung abzulegen. Seit dem Wintersemester 1929 studierte ich in Berlin und legte dortselbst im Juni 1931 mein Staatsexamen ab. Dann trat ich in die II. Medizinische Universitätsklinik der Charité als Medizinalpraktikantin ein, wo ich mich auch jetzt noch seit meiner im August 1932 erfolgten Approbation befinde.